

**Über den Einfluß von Cortison und seinen
Derivaten auf die Entstehung einer
nekrotisierenden Vaskulitis bei Patienten
mit primär chronischer Polyarthrit**

**Beschreibung eines eigenen Falles und
Vergleich mit der Literatur**

August Trimpl

1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548328_0035

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Über den Einfluß von Cortison und seinen Derivaten auf die Entstehung einer
nekrotisierenden Vaskulitis bei Patienten mit primär chronischer Polyarthritits
Beschreibung eines eigenen Falles und Vergleich mit der Literatur

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
August Trimpl
aus Grassau/Obb.

München 1970



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. W. Seitz
Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 12. 1970

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Die Gefäßschäden bei primär chronischer Polyarthrit	2
Einteilung der Gefäßschäden	
Die Bedeutung der Steroide als Ursache einer Vaskulitis bei primär chronischer Polyarthrit	5
Die Grenzen der Steroiddosierung	
Bericht über den eigenen Fall	12
Diskussion	16
Zusammenfassung	17
Literaturangabe	19
Tabelle	22

EINLEITUNG

Bei einer 39 Jahre alten Patientin, deren primär chronische Polyarthrits über 8 Jahre mit Cortison-Präparaten behandelt wurde, beobachteten wir das Auftreten von vaskulären Schäden.

Es ist bekannt, daß eine Vaskulitis alleine durch einen besonders malignen Verlauf der primär chronischen Polyarthrits bedingt sein kann. Andererseits sind in der Literatur Fälle von Rheumatikern beschrieben, die mit Cortison behandelt wurden, bei denen eine dabei aufgetretene Vaskulitis als Folge der Steroid-Therapie dargestellt wurde.

Es erhob sich daher die Frage, inwieweit eine langdauernde Steroid-Behandlung das Auftreten von entzündlichen Gefäßschäden im Verlauf einer primär chronischen Polyarthrits begünstigt und somit eine Änderung der Therapie zur Folge haben kann.

Seitdem man die primär chronische Polyarthrits mit Cortison behandelt, wurden gelegentlich Fälle beobachtet, bei denen früher oder später eine Gefäßschädigung auftrat. Diese Schäden konnten eine Kapillaritis, eine leichtere Arteriitis, oder eine schwerere Arteriitis mit Gangrän oder eine Phlebitis sein. Auffallend ist, daß diese Schäden nur bei der Therapie der primär chronischen Polyarthrits auftraten, während Cortison-Gaben bei Asthma, nicht-toxischer Agranulocytose, Iritis, o. a. nicht zu solchen Schäden führten. Es gibt deshalb Autoren (1), die diese Erscheinung, da die primär chronische Polyarthrits eine Kollagenose ist, auch Cortison-Kollagenkrankheit bezeichnen.

In den schweren Fällen ist das klinische Bild von dem der Periarteriitis nodosa nicht zu unterscheiden. Die Krankheit verlangt deshalb unser Interesse, weil die Gefäßläsionen der Periarteriitis nodosa mit Cortison oder Cortisonderivaten behandelt werden, während die zuerst genannten eben durch dieses Cortison oder

dessen Derivate verursacht werden. Wir müssen uns fragen, wie wir uns in dieser Situation verhalten sollen.

Die Gefäßschäden bei primär chronischer Polyarthrit

Die peripheren Durchblutungsstörungen bei primär chronischer Polyarthrit werden von einer Erkrankung der peripheren Gefäße selbst verursacht und nicht durch die gestörte Funktion des Herzens oder der großen Gefäße.

Klinisch zeigen sich diese Durchblutungsstörungen durch eine Blässe der Haut an den Extremitäten, durch die Besserung der Krankheit bei Thermalkuren und durch Akroparästhesien. Die neurologischen Symptome können im Verlauf einer stärkeren Prozeßaktivität als sensible und motorische Störungen, häufig in Form einer Mononeuritis als Folge einer Entzündung der Vasa nervorum auftreten (2).

Den Durchblutungsstörungen kommt eine besondere Bedeutung zu, weil es möglich ist, daß sie als Krankheitsursache in Frage kommen und daß sie die morphologische Verbindung bilden, die die rheumatische Krankheit mit den anderen Kollagenopathien verbindet. (Lupus erythematoses und Polyarteritis nodosa) (3).

Über die Häufigkeit arterieller Schäden im Verlauf einer primär chronischen Polyarthrit können keine genauen Angaben gemacht werden. Bei Muskelbiopsien ist es meist dem Zufall überlassen, ob gerade die Gefäßstellen, die verändert sind, im histologischen Schnitt erfaßt werden oder nicht. Die Läsionen können in leichten Fällen vollständig abheilen, ohne irgendwelche histologisch feststellbaren Spuren zu hinterlassen. So fanden Schmid u. Mitarb. (4) 1961 nur 81 Fälle gesicherter Arteriitis (siehe auch (5)).

Achtet man darauf, ob es möglich ist, von dem Gefäßschaden auf die Entwicklungsphase der Krankheit zu schließen, so kommt man zu der Überzeugung, daß zwischen beiden Phänomenen eine ziemlich exakte Übereinstimmung besteht: Die Er-

krankung ist umso ernster, je verbreiteter und heftiger die Schädigung der Gefäße war.

T. Luccherini (3) teilt die Gefäßschädigung bei primär chronischer Polyarthrit in 5 Grade ein und ist damit in Übereinstimmung mit anderen Autoren.

"1. Grad: Anfangsstadium

Kapillare mit Wandödem und periphere Infiltration entzündlicher, vorwiegend lymphocytärer Zellen.

2. Grad: Akute Phase

Kapilläres Mittelwandödem und periphere Infiltration durch Lymphocyten und Plasmazellen zu gleichen Teilen.

3. Grad: Chronisierungsphase

Kapillare mit periparietaler Infiltration, vorwiegend aus Plasmazellen bestehend.

4. Grad: Fortgeschrittenes Stadium mit Reakutisierung

Arteriole mit aufgelöster Intima und entzündlicher rundzelliger, parietaler und periparietaler Infiltration.

5. Grad: Fortgeschrittenes Stadium schwerer Art

Arteriole mit intravasaler Thrombose, evtl. auf dem Wege zur Organisation; fibroplastische parietale und periparietale Vermehrung mit Hyperplasie der Media und mehr oder weniger vollständigem Verschluß des Lumens."

T. Luccherini (3) stellt bei der prozentualen Verteilung der Entzündungszellen bei den perivasalen Infiltrationen fest, daß bei einem akuten Schub der Krankheit die lymphocytäre Komponente der Infiltration die plasmacytische übertraf und daß umgekehrt bei einem chronischen Verlauf der Krankheit die Plasmazellen vorherrschten.

Über die Beziehung der Morphologie des Gefäßschadens zum Stadium der Krankheit stellte Luccherini (3) weiter fest,

- daß die fibroplastische Verdickung der arteriolen Tuniken bis zur eventuellen Fibrosis charakteristisch für die fortgeschrittenen Stadien war,
- daß die ödematöse Schwellung des Endothels meistens in den Phasen des Wiederauflebens der Krankheit feststellbar ist und
- daß die intravasalen Thrombosen bezeichnend für eine Entwicklung der Krankheit zum Malignen hin waren.

Der Pathologe Feyrter (6) bestreitet das Vorkommen eines "massigen entzündlichen Füllgewebes in der Gefäßinnenhaut" und "die Neigung zur verstopfenden Thrombose" bei primär chronischer Polyarthrit. Er beschränkte diese Aussage aber nur auf den primär chronischen Gelenkrheumatismus im allgemeinen, nicht auf gewisse Syndrome des Leidens im besonderen, wie das Libman-Sacks-Syndrom. Beim Libman-Sacks-Syndrom, eine besondere Verlaufsform des Lupus erythematoses, wurde eine verbreitete Arteriitis mit fibrinoider Nekrose, histologisch ähnlich der Periarteriitis nodosa, beschrieben, beim Sjögren-Syndrom wurde eine nekrotisierende Arteriitis auch ähnlich der Periarteriitis nodosa beschrieben und beim Felty-Syndrom endlich eine fibrinoide Verquellung der Intima der Kapselgefäße.

Feyrter (6) weist darauf hin, daß es sich im besonderen bei den rheumatischen Angiitisformen um eine "kohlenhydratige Stoffwechselstörung in den Geweben" handelt, die er durch die Thionin-Einschlußfärbung nachweisen konnte. Er ist damit im Gegensatz zur bisherigen Ansicht (Neumann, Klinge, Klemperer, Gross), die nur von fibrinoider Verquellung und Nekrose, also von einer Eiweißstoffwechselstörung sprach. Als Begründung führt Feyrter weiter an, daß der Rheumatismus Gewebe befällt, die sich durch ihren Gehalt an Kohlenhydraten auszeichnen: das weiche Bindegewebe mit seiner Hyaluronsäure, den Knorpel mit seiner Chondroitinschwefelsäure und die Gefäßwand mit ihrer chromotropen Substanz.

F. S. Mongan et al. (7) kommen in ihrer Arbeit zu dem Schluß, daß Antigen-Anti-

körperkomplexe bei der Pathogenese einiger Bindegewebskrankheiten, wozu die primär chronische Polyarthritits gehört, eine bedeutende Rolle spielen können. In Übereinstimmung mit experimentell hervorgerufener Serumkrankheit nehmen sie an, daß Antigen-Antikörperkomplexe direkt in den Gefäßen oder den Interstitiumsflüssigkeiten ausgefällt werden, die dann von polymorphkernigen Leukocyten phagocytiert werden unter Freigabe von lysosomalen Enzymen und durch Bildung von Gewebsschäden.

A. Böni (8) trennt die bei primär chronischer Polyarthritits auftretende Arteriitis und Periarteriitis histologisch und klinisch klar von den Befunden, die bei Periarteriitis nodosa auftreten, ab. Betrachtet man die primär chronische Polyarthritits als eine Erkrankung des Bindegewebes in konventioneller Weise, so stößt man zunächst auf den Begriff des fibrinoiden Gewebeschadens. V. Albertini (19) ist der Meinung, daß das Fibrinoid eventuell durch eine komplexe physikalisch-chemische Veränderung der Grundsubstanz entsteht. Er stellt sich vor, "daß das pathogene Agens in der Grundsubstanz angreift, diese depolymerisiert, die Kollagenfasern von den Schutzhüllen entblößt, so daß die Kollagenfibrillen angreifbar werden". Auch die Zellen (Histiocyten und Fibrocyten) könnten vom gleichen Schädigungsvorgang getroffen werden und es kann auf diese Weise sowohl zum Untergang der Zellen als auch zur Auflösung der Fibrillen kommen. Derartige Vorgänge könnten zu einem stufenweisen Abbau bis zur Nekrose des Bindegewebes führen.

Es besteht kein Grund zur Annahme, daß das Bindegewebe der Gefäße von diesen Vorgängen verschont bleibt. Man vermutet, daß humorale Faktoren durch Diffusion direkt am Gefäßbindegewebe angreifen.

Die Bedeutung der Steroide als Ursache einer Vaskulitis bei primär chronischer Polyarthritits

Bei der therapeutischen Anwendung von Cortison und seiner Derivate bei primär chronischer Polyarthritits, im besonderen bei der Anwendung über längere Zeit hinweg,

muß man sorgfältig abwägen, ob der therapeutische Effekt die Risiken der verschiedensten Nebenwirkungen wert ist. Als Komplikationen bei der Anwendung des Cortisons über längere Zeit sind zu nennen:

- Magengeschwüre
- Glaukom
- Osteoporose (z. B. Nekrose des Femurkopfes)
- Erhöhte Infektanfälligkeit (z. B. Pneumonie)
- Hirsutismus
- Veränderungen der Psyche des Patienten
- Hypertonie

Die zuletzt genannte Vaskulitis wurde von einigen Autoren (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16) bei der Behandlung der primär chronischen Polyarthrit mit Cortison oder ähnlichen Steroiden beobachtet und beschrieben. Dabei sah man das Vorkommen von nekrotisierender Arteriitis mit Schäden, die denen der Polyarteriitis nodosa ähnlich sind. Andererseits wissen wir, wie eingangs ausführlich dargelegt, daß die primär chronische Polyarthrit selbst schon Gefäßschäden verursachen kann. Wir müssen also nach Kriterien suchen, die es uns ermöglichen, diese beiden durch verschiedene Ursachen hervorgerufenen Gefäßerkrankungen zu unterscheiden.

Mit der Einführung des Cortisons als Mittel zur Therapie der primär chronischen Polyarthrit tauchten auch bald Berichte auf, bei denen nicht nur eine Verschlimmerung der Grundkrankheit primär chronische Polyarthrit beschrieben wurden, sondern auch eine Abwandlung in eine verwandte Grundkrankheit, wie die Periarteriitis nodosa.

Schon 1953 beschreiben Lewin M. H. et al. (10) 3 Fälle, bei denen Rheumatiker Cortison erhalten hatten.

Das veranlaßte im selben Jahr West und Newns (11) einen Fall zu veröffentlichen, den sie 1952 beobachteten, bei dem eine tägliche Dosis von 150 mg Cortison zu

Schäden an den inneren Arterien führte. Der Patient verstarb an einer Hämorrhagie, die von einer so geschädigten Arterie herrührte. Die Schäden entwickelten sich mit einer proliferierenden zellulären Exsudation. Die ersten Symptome, die eine Polyarteriitis vermuten ließen, traten 4 Monate nach Beginn der Behandlung auf.

Finck (12) beschreibt dann 1955 einen Fall mit nekrotisierender Arteriitis in mehreren Organen. Ein 44 Jahre alter Farmer nahm 300 mg Cortison täglich über 6 Monate ohne jede ärztliche Überwachung, um seine primär chronische Polyarthritits zu behandeln. Dabei entwickelte sich ein Duodenalgeschwür und der Patient starb im Schock. Die Autopsie ergab nekrotisierende Arteriitis im Pylorus, im periadrenalen Fettgewebe, im Pankreas, in den Nieren, in der Milz und in der Prostata. Es waren vor allem Arteriolen befallen, die einen nekrotischen Wall und perivaskuläre Infiltrationen von Granulozyten zeigten.

1957 schreibt Rotstein (13) über Steroid-Pseudorheumatismus an Hand von 5 Krankengeschichten. Er unterscheidet die Symptome, die durch prolongierte Steroidbehandlung entstehen, von denen, die durch den plötzlichen Abbruch einer Steroidtherapie entstehen. Er weist darauf hin, daß die Symptome des Syndroms, das durch lange Nebennierenrindenhormongaben auftritt, oft irrtümlich für zunehmende Aktivität der primär chronischen Polyarthritits gehalten werden. Bei einem Patienten beobachtete Rotstein eine nekrotisierende Arteriitis. Diese Diagnose wurde durch eine Muskelbiopsie des M. deltoideus gestellt. Das histologische Bild zeigt einen atrophierten Muskel und eine Arteriitis der kleinen Gefäße. Der Patient litt seit 13 Jahren an primär chronischer Polyarthritits und nahm seit 5 Jahren 100 mg Cortison täglich. Es wurde mehrmals der Versuch gemacht, die Cortisondosis zu verringern, was jedoch wegen der daraufhin sofort sich verschlimmernden primär chronischen Polyarthritits mißlang.

Black et al. (14) beobachteten das Vorkommen von Periarteriitis nodosa bei 4 von 39 Patienten mit primär chronischer Polyarthritits, die mit Prednison behandelt wurden. Drei der vier Patienten starben.

In einem Fall war die Todesursache unmittelbar auf einen Gefäßschaden zurückzuführen.

ren. Der Patient starb wegen eines Aneurisma einer entzündlich veränderten Leberarterie. Die Autopsie des Patienten zeigte charakteristische polyarteriitische Schäden, sowohl alte, als auch neue im Sternoclaviculargelenk, im Muskel- und Nervengewebe, in Haut, Herz, Leber, Pankreas und Bronchiolen. Hier war die durchschnittliche Prednisondosis 20 mg täglich über 30 Monate.

Beim zweiten Fall führte ein Duodenalgeschwür zum Tode. Die Autopsie des Patienten zeigte Arteriitis an Hypothalamus, Pankreas, rechter Nebenniere, Samenblase, Samenleiter, an den Gefäßen des N. ischiadicus und dem rechten Sternoclaviculargelenk. Die durchschnittliche Prednisondosis betrug 20 mg über 18 Monate.

Bei der Autopsie des dritten Falles fand man eine Arteriitis der Herzkranzgefäße und der Gefäße des N. ischiadicus. Hier verursachte eine Karzinomoperation eine Unterbrechung der Prednisontherapie. Der Patient nahm mit Unterbrechungen 4 Jahre Prednison in der Dosis von 5 - 30 mg täglich.

Der 4. Patient nahm weiterhin täglich 15 mg Prednison. Bei ihm stellte man durch eine Biopsie eine Arteriitis im M. gastrocnemius fest.

Der Autor gibt zu bedenken, daß sich die Arteriitis bei 3 Patienten entwickeln kann, während die Prednisondosis vermindert wurde. Bei einem Patienten blieb die Dosis immer in gleicher Höhe.

Slocumb (15), der 1957 über chronischen Hypercortisonismus schreibt, hat das größte statistische Material aufzuweisen. Seine Fälle kamen zwischen 1951 und 1954 in der Mayo-Klinik zur Beobachtung. Es waren 105 Patienten mit starker primär chronischer Polyarthrit, die keine Steroide erhalten hatten, 166 Patienten, die Steroide erhalten hatten, aber keine Zeichen von Hypercortisonismus zeigten und 128 Patienten mit chronischem Hypercortisonismus. Von der letzten Gruppe waren 18 Patienten (= 14 %), die eine mesenchymale Reaktion zeigten, die der des Lupus erythematodes ähnlich war. Dabei konnten LE-Zellen im Plasma und im Knochenmark nachgewiesen werden. Von diesen 18 Patienten hatten wiederum

7 % Phlebitis. Schwere mesenchymale Reaktionen, die zu Periarteriitis nodosa führten, beobachtete man bei 5 Patienten: periphere Neuritis, diffuse Panarteriitis, Gefäßverschlüsse, kutane Geschwüre, Nephritis und Leukocytose. Die Schwere dieser Reaktionen war ausgeprägter, als die der Kontrollgruppen. Genaue Angaben über die Höhe und die Dauer der Cortison-Therapie sind nicht angegeben.

Kemper et al. (16) studierten die vaskulären Veränderungen bei der Autopsie von 52 Patienten mit primär chronischer Arthritis und stellten bei 4 von 14 Patienten, die Cortison erhalten hatten, verstreute polyarteriitische Schäden fest, die bei den 38 Patienten, die kein Cortison erhalten hatten, in diesem Ausmaß fehlten. Dabei ist aber zu bedenken, daß Cortison gewöhnlich nur in schwerstwiegenden Fällen gegeben wurde. Kemper beobachtete 12 Fälle (= 23 %) mit Vaskulitis. Er teilt sie nach der Beschaffenheit der Schäden in drei Gruppen ein:

Die Patienten aus Gruppe 1 und 2 hatten kein Cortison oder Corticotropin erhalten und zeigten nur geringe Schäden an den Gefäßen, wie kollagene Fibrillen um die kleinen Arterien und Arteriolen in Art von Zwiebelschalen oder die Infiltration von polymorphkernigen Leukocyten und fibrinoider Degeneration die alle Schichten des Gefäßwands umfaßten. Diese Schäden waren auf ein Organ beschränkt und in zwei dieser Fälle auf 1 Gefäß. Die unzweifelhaft wichtigsten Schäden wurden in Gruppe 3, die vier Fälle umfaßte, gefunden. Der vierte Fall ist wegen ungenauer Angaben über die Dauer und Höhe der Steroidtherapie nicht zu verwerten. Diese Schäden waren denen von klassischer Polyarthrits ähnlich. Alle vier Patienten hatten Cortison erhalten. Die durchschnittliche tägliche Cortison-Dosis war bei dem ersten Fall 33 mg, beim zweiten Fall 100 mg, beim dritten Fall 31 mg. Die Gesamtmenge an Cortison bis zum Auftreten der Arteriitis war bei Fall eins 1,1 g, bei Fall zwei 1 g, bei Fall drei 19,5 g. Die Hormontherapie wurde vor dem Auftreten der Arteriitis beim ersten Fall 32 Tage, beim zweiten 7 Wochen und bei Fall drei 21 Monate durchgeführt. Die am häufigsten befallenen Gefäße waren mittlere und kleine Arterien und sogar Venen und Kapillaren. Bei diesen drei Fällen waren die Schäden weit verbreitet und traten in fast allen Organen auf, einschließlich Herz, Leber, Milz, Pankreas, Nebennieren, Nieren, Magen-Darmtrakt, Gallenblase,

Lymphknoten, Skelettmuskel, Haut, Synovia und periphere Nerven. Es fiel auf, daß keine Lungenschäden auftraten. Die Schäden wurden in verschiedenen Stadien gesehen. Im ersten Stadium war Nekrose mit zellulärer Exsudation und partieller oder totaler Destruktion einer oder mehrerer Lagen der Gefäßwände. Bei einigen Schäden bestand das Exsudat vornehmlich aus polymorphkernigen Leukocyten. Aber meistens war das Exsudat aus Lymphocyten, Plasmazellen und anderen mononuclearen Zellen zusammengesetzt. Gelegentlich wurde eine Vielzahl von eosinophilen Zellen bemerkt. In anderen Gefäßen schienen die Schäden in einem subakuten Stadium zu sein. Man sah ein breites Band fibrinoider Nekrose, die die Intima und die darunterliegende Media umfaßte, bei der Granulationsgewebe in der äußeren Media und Adventitia gebildet wurde. Dieser Typ der Gefäßschädigung wurde am häufigsten angetroffen. Das Granulationsgewebe bestand aus proliferierenden Fibroblasten und Kapillaren und aus Lymphocyten und anderen mononuclearen Zellen. Die innere elastische Membran war gewöhnlich unterbrochen und fragmentiert. In keinem Fall sah man Schäden, die vollständig abgeheilt waren. Gelegentlich sah man Riesenzellen.

Der Befund der Schäden dieser drei Fälle ist bezeichnend für die arteriellen Schäden, die durch prolongierte oder zu hohe Steroidtherapie bei primär chronischer Polyarthritits vorkommen und wurde in ähnlicher Weise auch von den vorher genannten Autoren beschrieben.

Als Letzter veröffentlichte Karten 1969 (18) zwei Fälle von Arteriitis bei Patienten mit primär chronischer Polyarthritits, die mit Cortico-Steroiden behandelt wurden. Leider fehlen hier genaue Angaben über die Art und Höhe der Dosierung, so daß diese Fälle nur erwähnt werden sollen.

Im ersten Fall hatte eine Patientin 20 Jahre lang progressive primär chronische Polyarthritits und nahm seit 7 Jahren 5 - 10 mg Prednison. Ein bei ihr vorgenommener Latex-Fixationstest zeigte einen Titer von 1 : 2560. Die Patientin starb an einem paralytischen Ileus. Bei der Autopsie fand man in einem Ast einer Coronararterie fibrinoide Nekrose der äußeren Media und der inneren Adventitia. Entlang

der Begrenzung der Nekrose waren palisadenförmig angeordnete große mononucleare Zellen. Einige der Gefäße, die in die Tiefe des Muskels führten, zeigten irreguläre Fibrose und Gefäßverschlüsse. Ähnliche Befunde waren an den Gefäßen von Leber, Bauchspeicheldrüse, den Nebennieren und der Schilddrüse.

Die zweite Patientin hatte über 6 Monate Corticosteroide genommen, die sie aber seit fünf Jahren nicht mehr nahm. Bei der histologischen Untersuchung eines Präparates, das durch eine notwendig gewordene Magenresektion genommen wurde, fand man entzündlich veränderte Gefäßwände kleiner Arterien mit polymorphkernigen und eosinophilen Leukocyten und Plasmazellen.

Beim Studium der Krankengeschichten, in denen Arteriitis als Folge einer Cortisontherapie bei primär chronischer Polyarthritits angegeben ist und die in der Literatur ausführlich beschrieben sind, fällt Folgendes auf: In vielen Fällen war eine Reduzierung oder sogar kurzzeitige Unterbrechung der Cortisontherapie der Arteriitis vorangegangen. Dabei ist noch zu berücksichtigen, daß in den Fällen, in denen diese Unterbrechung nicht erwähnt ist, diese aber dennoch stattgefunden haben kann, weil auf diese Beobachtung kein besonderer Wert gelegt wurde (1, 11, 13, 16, 17).

Meistens wurde dann die Cortisontherapie wieder fortgesetzt; in der Zwischenzeit könnten sich aber die Schäden an den Gefäßen, wenn auch nur im Anfangsstadium festgesetzt haben (17). Eine nun erhöhte Gabe von Cortison könnte den einmal in Gang gekommenen Prozeß nicht mehr stoppen und auf die Auswirkungen der Schäden eher schädlich wirken.

Diese Beobachtung läßt schließen, daß der plötzliche Entzug des Cortisons die primär chronische Polyarthritits derartig aktiviert, daß es zu den eingang ausführlich dargestellten arteriitischen Schäden kommt, die eine Auswirkung besonder aktiver primär chronischer Polyarthritits sind.

In diese Vorstellung paßt auch die Beobachtung, daß es keine Relationen von den Mengen an Cortison, sowohl der Einzelgaben, als auch der Gesamtmenge zu der

Schwere der arteriitischen Schäden gibt.

Dennoch sind nicht alle Fälle durch diese Erklärung zu erfassen. Die Cortisontherapie muß in einigen wenigen Fällen die Gefäßschäden selbst verursachen. Hier kommt es wiederum auf die Höhe der Dosierung an. Je höher Cortison dosiert wird, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, daß Gefäßschäden auftreten. Die Grenzen dürften durch die Angaben von Slocumb (15) festgelegt sein.

	<u>Cortison</u>	<u>Hydroc.</u>	<u>Prednison</u>
	in mg	in mg	in mg
Kinder	< 10	< 7,5	< 2
Heranwachsende	10-15	7,5-10	2-3
Frauen v. d. Menopause	20-30	15-25	3,5-5
Frauen n. d. Menopause	30-37,5	25-30	5-6,5
Erwachsene Männer	37,5-50	30-40	6,5-9

Bericht über den eigenen Fall:

Die jetzt 39 Jahre alte Patientin M. W. leidet seit 1961 an typischen polyarthritischen Beschwerden. Dabei traten schubweise Schmerzen und Schwellungen in den Gelenken, am häufigsten den Hand- und Fußgelenken auf. Die Beschwerden waren auch abhängig von psychischen Belastungen, wie Ehekrisen, Scheidung, Trennung von der Tochter usw.

Seit 1961 nahm die Patientin Cortisonpräparate: Von 1961 bis Mai 1965 16 mg/d 6-Methylprednisolon (Urbason retard), von Mai 1965 bis Ende 1965 0,25 mg/d Betamethason = 16 β -Methyl 9 α -Fluor-Prednisolon (= Celestan). Von diesem Zeitpunkt nahm sie 20 mg/d Prednison (Predni longa retard). Zuweilen wechselte sie mit einem heute nicht mehr feststellbaren Präparat ab. Die Dosierung des Prednison regelte die Patientin selbst, je nach der Stärke der Beschwerden. Manchmal kam sie

mit 10 mg/d Prednison aus.

Im September 1969 verschlechterte sich der Zustand der Patientin ohne sichtbaren Anlaß plötzlich erheblich. Es kam zu Muskelschmerzen, vor allem an den Unterschenkeln. Die Schmerzen traten auch in Ruhe auf, was zu erheblichen Schlafstörungen führte. Ferner traten Schweißausbrüche und Hitzewallungen auf.

In den schmerzfreien Intervallen seien die Extremitäten oft weiß gewesen, sehr viel öfter aber rot-blau. Schließlich war starker Durst aufgetreten.

Am 22. Oktober 1969 wurde die Patientin wegen ihrer livide rötlich-bläulich verfärbten Extremitäten stationär aufgenommen. Daumen, Zeige-, Mittel- und Ringfinger der linken Hand, Zeige-, Ring- und kleiner Finger der rechten Hand waren rötlich-blau verfärbt. Die Intensität der Verfärbung nahm von den Fingerspitzen zur Mittelhand hin deutlich ab. Einen ähnlichen Befund sah man an den Füßen.

Herz, Lunge, Leber und Milz waren ohne pathologischen Befund. Der Blutdruck betrug li 135/90, re 135/95. Der Puls war 77/Min.

Wichtige klinische Befunde zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik:

Hb:	91 %
Ery.:	4,58 Mio/mm
FI:	1,0
Leuko.:	14 600/mm
Segm.:	76 %
Stab.:	3 %
Jgl.:	1 %
Lympho.:	14 %
Eos.:	4 %
Baso.:	0
Mono.:	2 %
Thrombo.:	162 000/mm

BkS:	67/106	
Eisen:	68 μ %	
Gesamt-Eiweiß:	6,51 g%	
Alb.:	42	} rel %
α_1 :	8,5	
α_2 :	14,5	
β :	13	
γ :	22	

CRP: +++

LTT: +++

Waler Rose: 1 : 1024

Latex RA Schnelltest: +++

LE-Test (Lup. eryth. Fakt.): negativ

(Immunofl. Test): negativ

Das EKG zeigte bei der Aufnahme am 22. 10. 1969 leichte Sinustachykardie, Mitteltyp und ST in V_4 und V_5 angedeutet gesenkt. Sonst waren keine krankhaften Veränderungen festzustellen. Am 7. 11. 1969 war eine deutliche Frequenzzunahme (Sinustachykardie) und mehrere ventrikuläre Extrasystolen zu erkennen. Die Erregungsrückbildung war gestört.

Schon am 20. 11. 1969 konnte man den Ablauf des EKG mit einem Außenschichtschaden in Übereinstimmung bringen.

Reflexe:

Pupillenreaktion: positiv

Patellarsehnenreflex: vorhanden, nicht auffällig

Achillessehnenreflex: vorhanden, nicht auffällig

Bauchdeckenreflex: nicht auslösbar

Romberg: negativ

In den Zehen war die Tiefensensibilität aufgehoben. Dieser Befund war im linken Fuß stärker ausgeprägt als im rechten.

Cardiopulmonale Röntgenaufnahmen zeigten beiderseits glatt begrenzte Zwerchfellkuppen mit freien Phrenicocostalwinkeln. Die Lungengerüstzeichnung war normal mit gefäßtypisch differenzierbaren, nicht verbreiterten Hili beiderseits. Herz und Mediastinum waren nach Form, Lage und Größe unauffällig konfiguriert.

Eine am 4. 11. 1969 vorgenommene Serienarteriographie der rechten Hand brachte folgenden Befund:

Die a. radialis erscheint im distalen Drittel eng gestellt, die radiale Digitalarterie des 2. Fingers sowie beide großen aa. digitalis policis sind verschlossen. Weiterhin zeigte sich die ulnare Digitalarterie des 4. Fingers in ihrer gesamten Länge bei leichten Kaliberschwankungen deutlich eng gestellt.

Die histologische Untersuchung des M. gastrocnemius zeigte Einzelfaseratrophie, mäßige Lipomatose und frische entzündliche Gefäßwandveränderungen.

In der Klinik wurde zunächst der Versuch unternommen, mit Hilfe einer Sympathicusblockade eine Weiterstellung der Digitalarterien zu erreichen. Als dieser Versuch fehlschlug, wurde ein Steroidstoß mit 60 mg Ultralan, täglich morgens auf einmal, durchgeführt, der aber ebenfalls keine Besserung brachte. Daraufhin wurde immunsuppressiv mit 100 mg/d Azathioprin behandelt, wobei keine neuen Hautnekrosen auftraten.

Nach der Einlieferung in die Klinik traten an den Unterschenkeln Hautnekrosen auf, die zu Geschwüren führten. Im März durchgeführte Autotransplantate vom Oberschenkel auf den Unterschenkel gingen zu 80 % an.

Nachdem sich die Nekrosen an den Fingern und Zehen abgegrenzt hatten, wurden am 15. 5. 1970 das Endglied des rechten und linken Zeigefingers und der linken Großzehe amputiert. Der pathohistologische Befund zeigte ein 1,2 cm und 2,7 cm langes Fingerendglied mit blau-schwarzer Verfärbung, zum Teil ausgedehnten Nekrosen von Haut, Subcutis mit starker Hyperämie, jedoch zum Teil nur verhältnismäßig geringer entzündlicher Reaktion. Das Faserstroma griff stellenweise auf das

Knochengewebe über. In manchen Bereichen fand man Granulationsgewebe mit Fremdkörperriesenzellen, Fettgewebsnekrosen, Thrombosen von Venen und Arterien, wobei die Gefäße von Entzündungszellen durchsetzt sind. Gelegentlich sah man auch Arterien mit ausgeprägter Zellvermehrung und Faserwucherung und fast vollständigem Verschluß der Lichtung. Das Faserstroma zeigte zum Teil deutliche fibrinoide Verquellung entsprechend einer Kollagenerkrankung.

Das Amputationspräparat der Großzehe war 4 cm lang mit blau-schwarzer verfärbter Haut. Man sah eine Nekrose von Epidermis, Corium und subcutanem Fettgewebe mit Blutungen. In den Venen waren gelegentlich Thromben. Die Arterien zeigten zum Teil Verbreiterung der Intima, die von Entzündungszellen durchsetzt war. Vereinzelt griffen die Nekrosen auf das Knochengewebe über.

DISKUSSION

Es scheint sicher zu sein, daß ein Zusammenhang zwischen den seit 1951 immer häufiger und in besonders schlimmen Ausmaßen aufgetretenen Gefäßschäden bei primär chronischer Polyarthrit und der Therapie mit Corticosteroiden besteht. Diese vaskulären Schäden treten nur bei der Therapie der primär chronischen Polyarthrit mit Corticosteroiden auf, nicht bei anderen Krankheiten.

Sowohl die Ulcera an den Unterschenkeln, als auch die Gangrän einiger Finger und Zehen bei der von uns beobachteten Patientin sind als Folge der Therapie mit Corticosteroiden zu deuten.

Die vor allem an den Unterschenkeln in Ruhe auftretenden Muskelschmerzen und die Parästhesien an den Extremitäten deuten auf eine Überdosierung mit Corticosteroiden hin. Die Patientin nahm 10 mg/d Prednison und überschritt damit den von Slocumb (15) angegebenen Wert von 5 mg/d Prednison, indem sie die doppelte Menge der zulässigen Steroiddosis nahm.

Die Arteriitis selbst wurde in den Amputationspräparaten histologisch eindeutig festgestellt. Kurz nach der Aufnahme in die Klinik muß die Vaskulitis ihren Höhepunkt erreicht haben, wie die zunehmende Verfärbung der Finger und Zehen, die Ulcera an den Unterschenkeln, die Parästhesien und der EKG-Befund schließen lassen. Der EKG-Befund läßt eine Arteriitis der Herzkranzgefäße vermuten. Einen ähnlichen Vorgang beschrieben auch andere Autoren (14, 16, 17, 18).

Die Patientin hatte 4 Wochen vor der Aufnahme in unsere Klinik aufgehört Steroide zu nehmen, nachdem sie die bezeichneten Veränderungen an den Fingern und Zehen beobachtet hatte. Diese länger dauernde Unterbrechung der Zufuhr von Corticosteroiden dürfte sich auf die weitere Entwicklung der Arteriitis ungünstig ausgewirkt haben, weil hier der Mechanismus der Gefäßschädigung wie in einem Triggermechanismus (1) schon ausgelöst war. Es wurde mehrfach der Versuch unternommen durch eine Sympathicusblockade (Ganglion stellatum) eine Gefäßerweiterung zu erreichen.

Schließlich wurden erneut Steroide gegeben (Ultralan 60 mg/d). Da keine Besserung, sondern eher eine Zunahme der Beschwerden zu beobachten war, wurde die Therapie mit Steroiden daraufhin ausschleichend abgesetzt. An Stelle der Ultralanbehandlung trat nun die Immunsuppressive mit 100 mg/d Azathioprin. Hier kam es zu keinen neuen nekrotischen Hautveränderungen; die bereits bestehenden begannen sich als schwarze Nekrosen von der gesunden Umgebung zu demarkieren.

Nachdem sich die Vaskulitis soweit gebessert hat, daß keine äußeren Zeichen mehr zu erkennen sind und nachdem sich die primär chronische Polyarthrititis mit Salicylaten beherrschen läßt, ist nach genau 1 Jahr Klinikaufenthalt mit der Entlassung der Patientin zu rechnen.

ZUSAMMENFASSUNG

Zunächst werden die Gefäßschäden beschrieben, die bei primär chronischer Polyarthrititis auftreten. Anschließend werden an Hand der Literatur die vaskulären Schäden, die durch Überdosierung von Corticosteroiden entstehen können geschildert.

Der eigene Fall berichtet über eine Patientin, bei der eine überhöhte Corticosteroiddosis zu solchen Gefäßschädigungen führte, daß Gangrän an Fingern und Zehen, Ulcera an den Unterschenkeln, Parästhesien und ein im EKG erkennbarer Herzaußenschichtschaden auftraten.

LITERATURANGABE:

1. Taubner, A. und Meyer, W.: Die Periarteriitis nodosa als Exazerbations-syndrom der Polyarthritidis chronica progressiva.
Med. Welt (Stuttg.) 16, 2545 (1965)
2. Baier, M.: Die Beteiligung innerer Organe bei der Polyarthritidis chronica progressiva.
Dtsch. Med. Wschr. 51, 2644 (1969)
3. Luccherini, T., Cecchi, E., Masdea, E.:
La microangioite reumatoide.
Minerva med. 51, 171 (1960)
4. Schmid, F., Cooper, N., Ziff, M., Mc Ewen, C.:
Arteritis in Rheumatoid Arthritis.
Amer. J. Med. 30, 56 (1961)
5. Lambert, P.:
Rheumatismus und Gefäßerkrankungen.
Münchn. Med. Wschr. 107, 14 (1965)
6. Feyrter, F.:
Über Probleme der peripheren Durchblutungsstörungen bei rheumatischen Erkrankungen.
Z. Rheumaforschg. 14, 1 (1955)
7. Mongan, E. S., Cass, R. M., Jacox, R. F.:
A Study of the Relation of Seronegative and Seropositive Rheumatoid Arthritis to Each Other and to Nekrotizing Vaskulitis.
Amer. J. Med. 47, 23 (1969)

8. Böni, A.: Klinik und Therapie der peripheren Durchblutungsstörungen bei rheumatischen Erkrankungen.
Z. Rheumaforschg. 14, 13 (1955)
9. v. Albertini, A.: Zur Morphologie und Pathogenese des fibrinoiden Gewebeschadens im rheumatischen Granulom.
Z. Rheumaforschg. 20, 1 (1961)
10. Lewin, M. H.: Zit. in (11)
11. West, H. F. and Newns, G. R.: Cortisone and Rheumatoid Arthritis.
Lancet 265, 1123 (1953)
12. Finck, P. A.: Cortisone Overdosage in Rheumatoid Arthritis.
Arch. Path. 60, 374 (1955)
13. Rotstein, J.: Steroid Pseudorheumatism.
Arch. Int. Med. 99, 545 (1957)
14. Black, R. L., Yielding, K. L., Bunim, J. J.:
Observations on New Synthetic Antirheumatic Steroids and Cortical Evaluation of Prednisone Therapy in Rheumatoid Arthritis.
J. chron. Dis. 5, 751 (1957)
15. Slocumb, C. H., Polley, H. F., Ward, E. L., Hench, P. S.:
Diagnosis, Treatment and Prevention of Chronic Hypercortisonism in Patients with Rheumatoid Arthritis.
Ann. Int. Med. 46, 86 (1957)

16. Kemper, J. W., Baggenstoss, A. H., Slocumb, C. H.:
The Relationship of Therapy with Cortisone
to the Incidence of Vascular Lesions in
Rheumatoid Arthritis.
Ann. Int. Med. 46, 831 (1957)
17. Johnson, R. L., Smyth, C. J., Holt, G. W., Lubchenco, A., Valentine, E.:
Steroid Therapy and Vascular Lesions in
Rheumatoid Arthritis.
Arthritis and Rheumatism 2, 224 (1959)
18. Karten, J.:
Arteritis, Myocardial Infarction and Rheuma-
toid Arthritis.
J. A. M. A. 210, 1717 (1969)

Autor	Nr. Name	Geschl. Alter	Diagnose der P.C.P.	P.C.P. seit Jahren	der Arteritis vorausgegangene Steroidtherapie			Diagnose Arteritis	Steroid- therapie unterbro- chen od. erhebl.ver- mindert	neben- wirkungen
					seit	tgl. Einzeldosis in mg Cortison	Prednison			
West u. Newms 1953	1	♂ 36	klinisch	-	9 Mon.	bis 150mg	-	Autopsie	-	-
Finck P.A. 1955	2	♂ 44	klinisch	5	4 J.	300 mg(1)	-	Autopsie	ja	-
Black R.L. 1957	3 J.M.	♂ 64	Sheep cell +	30	18 Mon.	-	~ 20 mg	Autopsie	ja	-
	4. G.B.	♀ 43	Sheep cell +	10	30 Mon.	-	Prednisolon ~ 20 mg	Autopsie u. Biopsie	ja	-
	5 M.H.	♀ 64	Sheep cell	10	4 J.	-	5 - 30 mg	Autopsie	ja	-
Kemper J.W. 1957	6	♂ 56	klinisch	5	32 1/2 g.	33 mg	-	Autopsie	ja	Infektion
	7	♀ 48	klinisch	4 1/2	7 Wo.	100 mg	-	Autopsie	ja	facies lunata
	8	♀ 63	klinisch	18	21 Mon.	~ 30,9 mg	-	Autopsie	ja	Halluzinationen
	9	♂ 51	klinisch	21	?	?	-	Autopsie	-	-
Rotstein J. 1957	10	♂ 37	klinisch	22	5 J.	100 mg	-	Biopsie	ja	-
Johnson R.L. 1959	11	♀ 37	Rheuma- fakt. +	-	18 Mon	-	20 mg	Autopsie	ja	-
	12	♀ 51	klinisch	-	4 J.	~ 50 mg	-	Autopsie	-	-
	13	♂ 63	klinisch	-	3 J.	-	25-30 mg	Autopsie	ja	Cushing
Taubner A. Meyer W. 1965	14 Lo.H.	♀ 55	LFT 1:64	9	4 1/2 J	20 mg	-	Biopsie	ja	facies lunata
	15 La.M.	♀ 43	LFT 1:8200	4	6 Mon.	2,25mg(3)	-	klinisch	ja	facies lunata
	16 Lu.K.	♂ 52	LFT 1:1024	6	5 J.	-	25 mg	Biopsie	-	Cushing
	17 Re.W.	♂ 61	LFT 1:1024	2 1/2	2 1/2 J	-	15 mg	Autopsie	-	facies lunata
	18 Gl.J.	♀ 61	LFT 1:4000	7	6 J.	-	5 mg	Biopsie	ja	Steroiddiabetes
	19 Li.M.	♀ 61	LFT 1:4000	6	5 1/2 J	-	6 mg	Biopsie	nein	-
	20 Bu.R.	♂ 63	LFT +	5	10 Mon.	-	27 mg	klinisch	-	Steroiddiabetes
	21 Si.H.	♀ 53	LFT 1:320	5	2 J.	-	24 mg	Biopsie	ja	-
	22 La.G.	♀ 49	LFT 1:1024	3	?	-	15 mg	Autopsie	ja	-
	23 Pe.M.	♀ 69	LFT 1:1024	3	4 J.	-	15 mg	klinisch	-	-
	24 Li.H.	♀ 54	LFT 1:256	9	2 J.	-	10 mg	Autopsie	-	-
	25 Kw.E.	♀ 72	LFT 1:640	40	2 J.	-	5-10mg	Autopsie	-	-
Karten J. 1969	26	♀ 62	LFT 1:2560	20	7 J.	-	?	Autopsie	-	-

(1) 6 Monate, (2) mit Unterbrechung, (3) Dexamethason

Für die Überlassung des Themas dieser Dissertation möchte ich Herrn Prof. Dr. W. Seitz meinen besten Dank aussprechen.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. P. Heuckenkamp für seine freundliche Unterstützung und seine wertvollen Anregungen.

Schließlich möchte ich mich noch bei Frau M. Reymer und bei Frau E. Tschöpe für ihre Hilfe bei der Übersetzung der italienischen Arbeiten bedanken.

LEBENS LAUF

Ich, August Trimpl, wurde als Sohn des Oberleutnants August Josef Sylvester Trimpl und seiner Ehefrau Agathe, geb. Junker am 22. September 1942 in Augsburg geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Haag/Obb. und Edling/Krs. Wasserburg. Nach 4 Jahren Volksschule besuchte ich die Oberrealschule in Wasserburg und das Staatliche Landschulheim in Marquartstein. In Marquartstein legte ich im Jahr 1962 die Reifeprüfung ab. Nach 2 Jahren Wehrdienst immatrikulierte ich mich im Wintersemester 1964/65 an der Ludwig-Maximilians-Universität um Zahnheilkunde zu studieren. Am 29. Januar 1970 erhielt ich die Bestallung als Zahnarzt. Seit 1. März 1970 bin ich als Assistenzarzt bei Herrn Dr. J. Reiter in Poing tätig.

